

Л. И. Конопкина
ЭВОЛЮЦИЯ ДОСТАВОЧНЫХ УСТРОЙСТВ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Преимущества ингаляционного пути введения лекарственных средств на сегодняшний день уже хорошо известны:

1) действующее вещество доставляется непосредственно в дыхательные пути, создавая местно высокие концентрации при применении более низких доз;

2) клинический эффект наступает значительно быстрее, исключается эффект «first-pass» (первого прохода) и снижение активности препарата в печени;

3) формируется минимум системных побочных эффектов;

4) отсутствуют реакции со стороны желудочно-кишечного тракта;

5) минимизируются лекарственные взаимодействия.

Существуют определенные условия эффективного распределения лекарств в легких: во-первых, размеры частиц должны быть от 1 до 5 мкм, а во-вторых — должна отсутствовать турбулентность потока при вдыхании лекарственного вещества.

Кроме того, необходимо учитывать следующие факторы, влияющие на ингаляционную доставку лекарственных веществ в различные отделы респираторной системы: функциональное состояние воздухоносных путей пациента; форма лекарственного препарата; аппарат, используемый для генерации и доставки аэрозоля; техника ингаляции пациента; обученность пациента пользоваться доставочным устройством; физическое состояние пациента.

Первое упоминание о вдыхании разных веществ в качестве лекарства относится к индийским практикам около 4000 лет назад. Самая старая известная смесь для ингалирования, которую использовали древние люди — это ладан.

Древние египтяне и персы применяли вдыхание дыма, пара и эфирных масел, полученных из порошкообразных сухих растений и минералов, при заболеваниях носа, горла и грудной клетки.

Известный древнегреческий врач Гиппократ (460–370 гг. до н.э.) назначал пациентам вдыхание паров трав и смол, кипящих в уксусе и масле, а греческий врач Гален (130–201 гг. н.э.) рекомендовал порошкообразные препараты для ингаляций при заболеваниях носа и головы.

Впервые термин «ингалятор» (от *лат.* *inhalo* — «вдыхаю») употребил английский терапевт Джон Мадж (John Mudge) еще в 1778 г. в своей книге «Радикальный и быстрый способ лечения простудного кашля». Ингалятором он назвал собственное изобретение — переделанную особым образом оловянную кружку с отверстием для вдыхания опиума. Именно от «кружки Маджа» и ведется отсчет истории ингаляторов как приборов для вдыхания лечебных препаратов.

Эволюция доставочных устройств для ингаляционной терапии шла двумя путями: первый из них — создание и усовершенствование ингаляторов/небулайзеров, второй — создание портативных индивидуальных устройств.

Первый путь в развитии новых технологий начался в середине XIX в., когда французский врач М. Сэль-Жирон (M. Sales-Giron) получил кредит на изобретение первого портативного ингалятора. Его изобретение получило название аэрозоль-генератор. Устройство имело ручку насоса для подачи жидкости из резервуара и прохождения ее через пульверизатор. При этом создавался мелкодисперсный туман, который вдыхался пациентом. Оригинальный небулайзер M. Sales-Giron был представлен 20 мая 1856 г. в Академии Медицины в Париже.

Первый ингалятор, генерирующий туман и не требующий при его применении помощи другого человека, запатентовал немецкий врач Зигель (Siegle).

На сегодняшний день все известные ингаляторы делятся на три группы. Первая из них — это паровые ингаляторы, принцип действия которых основан на испарении лекарственного средства под влиянием высоких температур. Паровые ингаляторы работают только с летучими веществами, в основном это эфирные масла. Используются они при заболеваниях верхних дыхательных путей.

Вторая группа ингаляторов — это струйные (компрессорные) ингаляторы, которые из лекарственного препарата формируют аэрозоли с частицами оптимальных размеров для глубокого проникновения в дыхательную систему. Недостатком компрессорных ингаляторов является то, что некоторые из них создают повышенный шум и имеют габаритные размеры.

Третья группа — это ультразвуковые ингаляторы. Фракционирование жидкости в них выполняется путем вибрирования пластины из металла. В ультразвуковых ингаляторах можно использовать щелочные, водные растворы эфирных масел, отвары лекарственных трав, минеральную воду, ароматные эфирные масла.

И компрессорные, и ультразвуковые ингаляторы называются небулайзерами (от *англ.* *nebula* — туманность), поскольку генерируют не пары, а облако аэрозоля.

Второй путь эволюции доставочных устройств связан с созданием портативных индивидуальных устройств для ингаляций. Еще в 1790 г. аэрозоли под давлением были разработаны и использовались во Франции для создания газированных напитков, а в 1927 г. норвежец Erik Rotheim запатентовал свой первый спрей, который мог удерживать содержимое под давлением и распылять его. Соединив эти и многие другие идеи, L. Goodhue и W. Sullivans создали репеллент против клопов — переносчиков малярии. Позже эта концепция была использована «Riker Laboratories» (ныне — «3M Pharmaceuticals») для создания духов-спрей, а в 1956 г. — и лечебного

спрея Медихалер — дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ). На фармацевтический рынок вышли Медихалер-эпи, содержащий эпинефрин, и Медихалер-изо, содержащий изопреналин.

Однако необходимо помнить, что при использовании ДАИ обычно возникают проблемы, связанные с неполной координацией вдоха и активацией ингалятора. Оптимальную технику ингаляции демонстрируют только 22 % взрослых пациентов, и даже при адекватном применении устройства в легких депонируется лишь 10–15 % номинальной дозы препарата.

На сегодняшний день преимуществами ДАИ признаны их компактность, короткое время, затрачиваемое на ингаляцию, высокая воспроизводимость доз, а также отсутствие риска кантаминации. Недостатками же — необходимость координации вдоха и активации ингалятора; то, что большинство больных вынуждено делать слишком быстрый вдох; низкое депонирование препарата в легких и высокое — в ротоглотке; трудность определения числа оставшихся доз. Наличие недостатков ДАИ и послужило толчком для дальнейших работ над доставочными устройствами, в ходе которых были разработаны аэрозольные ингаляторы, не содержащие фреон; спейсеры и оптимайзеры; аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом, а также порошковые ингаляторы (ПИ).

Особенностью ПИ является то, что легочная депозиция при их использовании зависит от внутреннего сопротивления доставочного устройства. При этом для создания турбулентности потока, абсолютно необходимого для поступления лекарства в нижние дыхательные пути при применении ПИ, используется не только внутреннее сопротивление его, но и скорость инспираторного потока (скорость вдоха) больного.

В ПИ лекарственное средство находится в чистом виде или в соединении с носителем (лактозой, бензоатом натрия) в виде порошка и является крупнодисперсным (около 60 мкм). Во время вдоха часть его вместе с турбулентным потоком, проходя через устройство ингалятора, измельчается до частиц респирабельных размеров. Таким образом, для ПИ необходим баланс между повышением внутреннего сопротивления устройства и поддержанием скорости инспираторного воздушного потока.

Преимуществами ПИ являются их компактность, активируемость вдохом, отсутствие необходимости координации вдоха и активации устройства, наличие (у большинства ПИ) счетчика доз, а также короткое время, затрачиваемое на ингаляцию. Недостатками ПИ являются необходимость осуществления больным двух вдохов для ингаляции каждой дозы лекарственного вещества; возможное высокое депонирование препарата в ротоглотке пациента; необходимость осуществления мощного вдоха с самого начала приема препарата, не наращи-

вая скорость вдоха постепенно; риск недополучения дозы лекарства во время обострения заболевания; непереносимость лактозы или бензоата натрия.

Учитывая наличие у многих доставочных устройств как достоинств, так и недостатков, были разработаны основные требования к так называемому «идеальному ингалятору»: 1) относительно свойств аэрозольного облака: генерация аэрозоля должна быть дольше одной секунды для решения проблемы координации вдоха; аэрозоль должен состоять из частиц от 1 до 5 мкм; скорость аэрозольного облака должна быть низкой для снижения орофарингеальной депозиции препарата и обеспечения большей доставки препарата в нижние дыхательные пути; генерация аэрозольного облака должна быть независимой от инспираторного потока пациента; 2) относительно удобств использования ингалятора пациентом: отдается предпочтение простоте использования доставочного устройства, его компактности, ингалятор должен содержать большое количество доз препарата (более 50), предпочтительно наличие цифрового счетчика доз.

В начале нынешнего столетия с целью создания такого ингалятора, который бы максимально отвечал требованиям «идеального ингалятора» было разработано инновационное доставочное устройство Респимат[®] Софт Мист[®] (Boehringer Ingelheim). Это устройство функционирует за счет механической энергии, генерируемой сжимаемой пружиной, не нуждается в источнике питания и не содержит пропеллента. Раствор для ингаляции содержится в картридже (4,5 мл), соединенном через капиллярную трубку с моноблоком (ключевым элементом, производящим аэрозоль). Отмеренный объем жидкости (14,9 мкл) высвобождается из дозирующей камеры, когда пружина давит на микроклапан.

Основными преимуществами инновационного доставочного устройства Респимат[®] Софт Мист[®] являются:

- 1) продолжительность (около 1,5 с) генерирования уникального аэрозольного облачка;
- 2) продукция около 75 % аэрозольных частиц с оптимальным аэродинамическим размером (1–5 мкм);
- 3) медленное высвобождение аэрозоля (со скоростью около 0,8 м/с);
- 4) обеспечение высокой степени легочной депозиции (51,6 %);
- 5) простота в использовании;
- 6) компактность;
- 7) наличие 60 доз;
- 8) наличие цифрового счетчика доз;
- 9) создание одинаковой дозы препарата на протяжении всего срока использования устройства;
- 10) надежность защиты от кантаминации;
- 11) отсутствие пропеллента.